

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 643 960 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94401958.7**

(51) Int. Cl.⁸ : **A61K 7/48**

(22) Date de dépôt : **02.09.94**

(30) Priorité : **21.09.93 FR 9311240**

(43) Date de publication de la demande :
22.03.95 Bulletin 95/12

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL PT SE

(71) Demandeur : **LABORATOIRE DE BIOLOGIE
VEGETALE YVES ROCHER
La Croix des Archers
F-56201 La Gacilly (FR)**

(72) Inventeur : **Khaïat, Alain
2, rue Fantin Latour
F-75016 Paris (FR)**

(74) Mandataire : **Le Guen, Gérard et al
CABINET LAVOIX
2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cédex 09 (FR)**

(54) Utilisation pour le traitement des peaux mixtes d'une quantité efficace de substances actives.

(57) Utilisation pour le traitement des peaux mixtes d'une quantité efficace d'une seule et même substance ayant à la fois des propriétés émolliente et inhibitrice de lipases, ou bien de la combinaison d'une quantité efficace d'une substance émolliente n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases et d'une substance non émolliente présentant une activité inhibitrice de lipases, dans une base cosmétique appropriée.

EP 0 643 960 A1

Best Available Copy

La présente invention concerne l'utilisation pour le traitement esthétique des peaux mixtes d'une quantité efficace de substances actives.

En cosmétologie, on qualifie de "peau mixte" les peaux des personnes qui présentent une dualité entre deux parties de leur visage, c'est-à-dire qui présentent une zone grasse et une zone sèche.

5 Cette dualité est essentiellement due à la répartition des glandes sébacées. Ainsi, la zone grasse représentée par le front, le nez et le menton comprend 900 glandes sébacées au cm^2 . La zone sèche représentée par les joues comprend seulement 400 glandes sébacées par cm^2 .

La difficulté pour le cosmétologue réside dans la mise au point de produits devant s'adapter à cette combinaison de parties sèches et grasses de la peau, tout en améliorant son aspect général.

10 Les derniers produits connus pour le soin des peaux mixtes est le produit BIOPUR® DE Biotherm et le produit MODERACTIVE® de Jeanne Gatineau. Ces produits ont comme principale activité d'absorber l'excès de sébum et donc de traiter plus particulièrement les zones grasses. Le problème lié aux peaux mixtes n'a par conséquent pas été résolu par les produits cités.

Il est connu que les lipides cutanés de surface de la peau représentent un mélange de lipides synthétisés par deux sources : les glandes sébacées et l'épiderme.

Le rôle de ces lipides est passé de simple agent plastifiant à celui de barrière épidermique régissant les propriétés de rétention et de réception de l'eau, les différences de perméabilité d'agents appliqués localement, ainsi que la cohésion et la desquamation du stratum corneum.

3 % des lipides de surface proviennent de la sécrétion de l'épiderme, alors que 97 % sont dûs à l'excrétion par les glandes sébacées.

Par ailleurs, le rythme circadien, l'âge et le sexe de la personne ont une influence sur le taux d'excrétion des lipides par les glandes sébacées.

Ainsi, entre 13 et 20 ans, le taux d'excrétion par les glandes sébacées triple, pour ensuite diminuer progressivement.

25 Les glandes sébacées d'une personne de sexe féminin présentant une peau normale sécrètent de 0,75 à $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ de sébum, alors que celles d'une personne à peau mixte sécrètent au niveau des zones grasses 50 % de sébum en plus du taux normal et au niveau des zones sèches ont une sécrétion qui diminue significativement.

De même, pour les personnes de sexe masculin, le taux de sécrétion d'une peau normale est de 1 à $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, le taux de sécrétion pour les peaux mixtes étant au niveau des zones grasses augmenté de 65 %, et diminué significativement au niveau des zones sèches.

Il est un fait que le sébum, fluide excrété par les glandes sébacées, est la principale source des lipides cutanés de surface.

Or, le sébum comprend 31 % de triglycérides, 5 % de diglycérides, 24 % d'acides gras libres, 15 % de squalène et 25 % de cires.

Ainsi, deux faits se révèlent caractéristiques des "peaux mixtes".

Pour les zones sèches : la réduction significative des triglycérides, pouvant aller jusqu'à une disparition dans les cas de xérose les plus sévères.

40 Pour les zones grasses : l'importance quantitative des triglycérides. Ceux-ci ne restent malheureusement pas à l'état "natif", mais sont progressivement dégradés, sous l'action d'enzymes, en diglycérides et monoglycérides, et finalement en acides gras libres responsables de la plupart des troubles et défauts des peaux mixtes (aspect luisant et gras, surface le plus souvent irritée, peau sujette à une réponse inflammatoire).

Ces enzymes, appelées lipases, sont issues principalement de la flore cutanée : *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium granulosum*.

45 A défaut de pouvoir limiter la production du sébum et donc d'agir sur les mécanismes hormonaux, les auteurs de la présente invention ont cherché à résoudre le problème des "peaux mixtes" en agissant à la fois sur les zones grasses et sèches.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation pour le traitement esthétique des peaux mixtes d'une quantité efficace d'une seule et même substance ayant à la fois des propriétés émolliente et inhibitrice de lipases, ou bien de la combinaison d'une quantité efficace d'une substance émolliente n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases et d'une substance non émolliente présentant une activité inhibitrice de lipases.

Le terme "émollient" signifie que la substance a une activité bénéfique pour rétablir le manteau lipidique de surface et permettre à l'épiderme de garder toute sa souplesse et élasticité, ainsi que pour contribuer à rétablir le film hydrolipidique.

55 Les substances émollientes sont généralement des esters d'acides gras tels que des triglycérides d'acides gras, des alcools gras ou des esters d'acides gras et d'alcool gras.

Parmi les substances émollientes ayant une activité inhibitrice de lipases, on peut citer l'huile de *Limnanthes Alba* (ou *Shambrila*), l'huile de *Jessenia Bataua* (ou *Hunguraghua*), la fraction insaponifiable de l'huile

de soja et le beurre de karité. D'autres substances non citées peuvent bien évidemment présenter la même activité.

Parmi les substances émoullientes n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases, on peut citer l'huile d'olive, le myristate d'isopropyle, les huiles d'amandes douces, et le cocoate d'hexyl éthyle. De façon générale, les huiles d'origine végétale pourront être utilisées.

Parmi les substances non émoullientes présentant une activité anti-lipases, on peut citer l'hydrolysate de protéines de soja, l'hydrolysate de protéines de blé, l'acétate de cuivre ou de zinc. De même, d'autres substances non citées peuvent être utilisées. Toutes ces substances sont bien connues de l'homme du métier et sont facilement accessibles sur le marché sous formes purifiées.

Des substances à double activité et des substances à simple activité conjuguées dans la même composition, telles qu'elles ont été mentionnées précédemment, ont été testées. L'huile de Shambria s'est montrée particulièrement efficace pour le traitement des "peaux mixtes". En cosmétique, l'huile de Shambria raffinée est particulièrement recherchée pour son toucher soyeux, son effet émoullient et hydratant. Elle est extraite de semences de *Limnanthes Alba*, dont le caractère unique est d'être constitué à maturité d'un taux très important de triglycérides formés d'acides gras à très longues chaînes (C_{20} - C_{22}). L'huile contient 96 % d'acides gras à chaîne longue de plus de 20 carbones, dont 18 % d'acides gras polyinsaturés.

La méthode utilisée pour évaluer la quantité nécessaire des substances inhibitrices des lipases à utiliser dans les compositions cosmétiques repose sur l'utilisation d'un appareil simple. On maintient le pH et la température d'un mélange huile d'olive-eau, auquel on ajoute une enzyme ayant des propriétés comparables aux lipases de la flore cutanée, que l'on met au bain-marie.

Ainsi, on prépare le mélange qui constitue le substrat en mélangeant 12 ml d'huile d'olive, 15 ml d'azoture de Na (0,1 % aqueux), 7,5 ml d'eau distillée, 3 ml de substance à tester et 3 ml de tampon TRIS pour obtenir un pH 8. On ajoute alors 3 ml d'une solution aqueuse à 5 % de lipase de *Rhizopus arrhizus*.

On trace alors des courbes qui permettent de comparer les substances antilipase entre elles et d'évaluer leur activité en fonction de leur concentration dans le milieu réactionnel.

Les substances actives présentant les propriétés inhibitrices de lipases agissent par des phénomènes d'encombrement stérique en bloquant le site actif de l'enzyme.

On a donc déterminé les concentrations efficaces des substances anti-lipase dans les compositions de la présente invention :

Huile de <i>Limnanthes Alba</i>	0,5 à 15 %
<i>Jessenia Bataua</i>	0,5 à 15 %
Beurre de karité	1 à 10 %
Insaponifiable de soja	0,2 à 5 %
Hydrolysate de protéines de soja	0,2 à 6 %
Hydrolysate de protéines de blé	0,2 à 6 %
Acétate de cuivre	0,002 à 0,01 %

Des tests ont ensuite été réalisés en mesurant le taux de sébum sur la peau avant et après deux semaines d'application du (ou des) produit identifié comme actif en tant qu'inhibiteur de lipases et émoullient. Des émulsions nettoyantes, lotions et crèmes ont été testées en fonction du pourcentage en poids des substances actives. Dans ces essais, on a utilisé comme composition selon l'invention les compositions suivantes:

Emulsion nettoyante :

Glycérine	5,0 %
Gel de polyacrylamide	2,0 %
Huile de Limnanthes	1,0 %
Cocoate éthyl hexyl	1,0 %
Cyclométhicone	2,0 %
Ricin hydrogéné (40 OE)	1,0 %
Parfum	0,2 %
Conservateurs	0,6 %
Eau	qsp 100

Lotion :

Glycérine	5,0 %
Gel polyacrylamide	1,7 %
Cyclométhicone	2,0 %
Huile de Limnanthes	0,5 %
Huile minérale	2,5 %
Parfum	0,3 %
Conservateurs	0,5 %
Eau	qsp 100

5

10

15

20

25

Crème :	
Acide stéarique (40 OE)	2,5 %
Ethyl hexyl palmitate	4,0 %
Propylène glycol dioctanoate	4,0 %
Alcool stéarylique	2,5 %
Huile de Limnanthes	3,0 %
Glycol dibéhénate	3,0 %
Cyclométhicone	3,0 %
Polyméthiconol	2,0 %
Huile de soja hydrogénée	3,5 %
Conservateurs	0,5 %
Eau	qsp 100
Glycérine	5,0 %
Gel polyacrylamide	3,0 %
Parfum	0,3 %

30

35

Les Figures 1, 2 et 3 montrent l'évolution du taux de sébum sur les différentes parties du visage (on mesure le sébum à l'aide d'un sébumètre, l'unité étant arbitraire). Plus spécifiquement, La Figure 1 représente l'évolution du taux de sébum sur les joues d'une personne présentant une peau mixte. La Figure 2 représente l'évolution du taux de sébum sur le nez d'une personne présentant une peau mixte. La Figure 3 représente l'évolution du taux de sébum sur le menton d'une personne présentant une peau mixte.

Sur chaque figure, la courbe 1 correspond à l'application d'une composition de référence ne comprenant pas la ou les substances actives de l'invention. De même, la courbe 2 correspond à l'application successive d'une émulsion nettoyante, d'une lotion et d'une crème tous les jours pendant deux semaines (y compris le jour où la mesure est effectuée).

Résultats des figures 1, 2 et 3

40

La figure 1 montre que lorsqu'on applique sur les joues la composition de la présente invention, le taux de sébum est plus élevé au départ, puis augmente encore pour se stabiliser à un taux adéquat pour qu'une activité émolliente s'exerce sur la partie sèche de la peau. Par contre, l'autre essai montre un taux de sébum très faible au départ et très élevé après 6 heures.

45

La figure 2 montre que lorsqu'on applique sur le nez la composition de la présente invention, le taux de sébum se stabilise dans une gamme faible. L'autre essai de référence montre un taux de sébum qui augmente de façon très importante.

La figure 3 montre que lorsqu'on applique sur le menton la composition de la présente invention, le taux de sébum diminue après plus de 4 heures de façon importante. Par contre, l'essai de référence montre que le taux de sébum, après 4 heures, a tendance à augmenter.

50

Ainsi, les résultats indiquent avec la composition selon l'invention une nette augmentation du sébum au niveau des parties sèches (joues), et une nette diminution du sébum au niveau des parties grasses (nez, menton).

En plus de l'activité antilipase sur les zones grasses, les compositions cosmétiques de la présente invention ont donc une activité émolliente sur les zones sèches.

55

Le mode de réalisation de la crème est illustré ci-après. On chauffe la phase huileuse à 80/85° C en agitant. On chauffe séparément la phase aqueuse à 80/85° C en agitant. On ajoute alors la phase huileuse à la phase aqueuse sous vive agitation. On laisse ensuite refroidir en agitant lentement. Lorsque le mélange atteint une température voisine de 30° C, on ajoute le parfum.

Les exemples de formulations qui suivent ne sont pas limitatifs. Les quantités des substances actives ef-

ficaces sont fonction des types de formulation et des différents constituants choisis, sachant que l'efficacité du traitement réside dans les deux types d'activités antilipase et effet émollient, les quantités efficaces étant dosées afin que la composition ne présente pas un aspect trop gras, ne soit pas non plus irritante et bien entendu soit efficace pour le traitement des peaux mixtes.

5

EXEMPLES DE FORMULATIONS

10	Crème protectrice :	
	Huile de Limnanthes	12 %
	Alcool cétylique	2,0 %
15	Filtre UVB	2,0 %
	Filtre UVA	1,2 %
	Alcool laurique polyoxyéthyléné	2,5 %
	Stéarate de sorbitan	2,5 %
20	Stéarate de sorbitan polyoxyéthyléné	1,0 %
	EdTA tétrasodique	0,1 %
	Carbopol	0,35 %
25	Soude	0,10 %
	Parfum	0,2 %
	Conservateurs	0,4 %
30	Eau	qsp 100
	Sérum :	
	Huile d'olive	9,0 %
35	Ethyl hexyl cocoate	9,0 %
	Acétate de tocophérol	0,05 %
	Cyclométhicone	1,5 %
40	Sucrose stéarate	4,0 %
	Sucrose distéarate	1,5 %
	Ricin hydrogéné (40 OE)	0,8 %
	Gomme xanthane	0,2 %
45	Conservateurs	0,5 %
	Urée	3,0 %
	Parfum	0,3 %
50	Protéines de blé hydrolysées	6 %
	Eau	qsp 100

55

Lotion :

	Huiles d'amandes douces	7,5 %
5	Cyclométhicone	4,0 %
	Diméthicone	5,0 %
	Butylène glycol	6,0 %
10	Acétate de cuivre	0,004 %
	Conservateurs	0,4 %
	Parfum	0,3 %
15	Eau	qsp 100

Crème traitante :

	Polyisobutène 6-8	5,0 %
20	Cire microcristalline	1,5 %
	Stéarate de glycérol	3,0 %
	Sorbitan palmitate (20 OE)	1,0 %
25	Beurre de karité	6,0 %
	Insaponifiable de soja	6,0 %
	BHA	0,05 %
	Conservateurs	0,5 %
30	Propylène glycol	3,0 %
	Parfum	0,4 %
35	Eau	qsp 100

Revendications

- 40 1. Utilisation, pour le traitement esthétique des peaux mixtes, d'une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'une substance émolliente présentant une activité inhibitrice de lipases, ou bien de la combinaison d'une quantité efficace d'une substance émolliente n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases et d'une substance non émolliente présentant une activité inhibitrice de lipases.
- 45 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance ayant à la fois des propriétés émolliente et inhibitrice de lipases est choisie parmi l'huile de Limnanthes Alba, l'huile de Jessenia Bataua, la fraction insaponifiable de l'huile de soja et le beurre de karité.
3. Utilisation selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la substance ayant à la fois des propriétés émolliente et inhibitrice de lipases est l'huile de Limnanthes Alba.
- 50 4. Utilisation selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la substance émolliente n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases est un triglycéride d'acides gras.
- 55 5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance émolliente n'ayant pas d'activité sur l'action des lipases est choisie parmi l'huile d'olive, les huiles d'amandes douces, l'isopropyl myristate et l'éthyl hexyl cocoate.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance non émolliente présentant une activité inhibitrice de lipases est choisie parmi un hydrolysat de protéines de soja, un hydrolysat de protéines de blé, l'acétate de cuivre et l'acétate de zinc.
- 5 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une crème, d'un sérum ou d'une lotion.

10

15

20

25

30

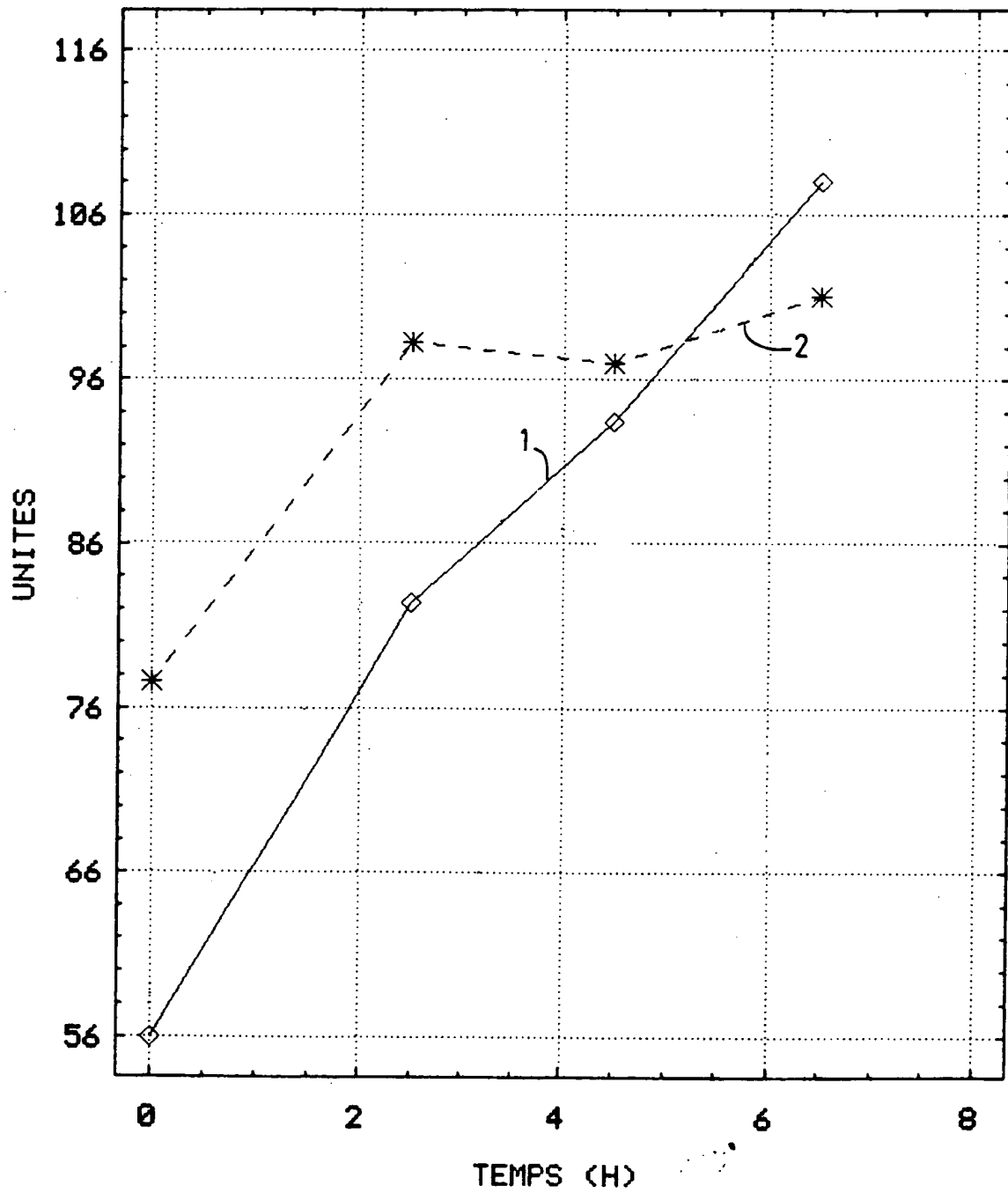
35

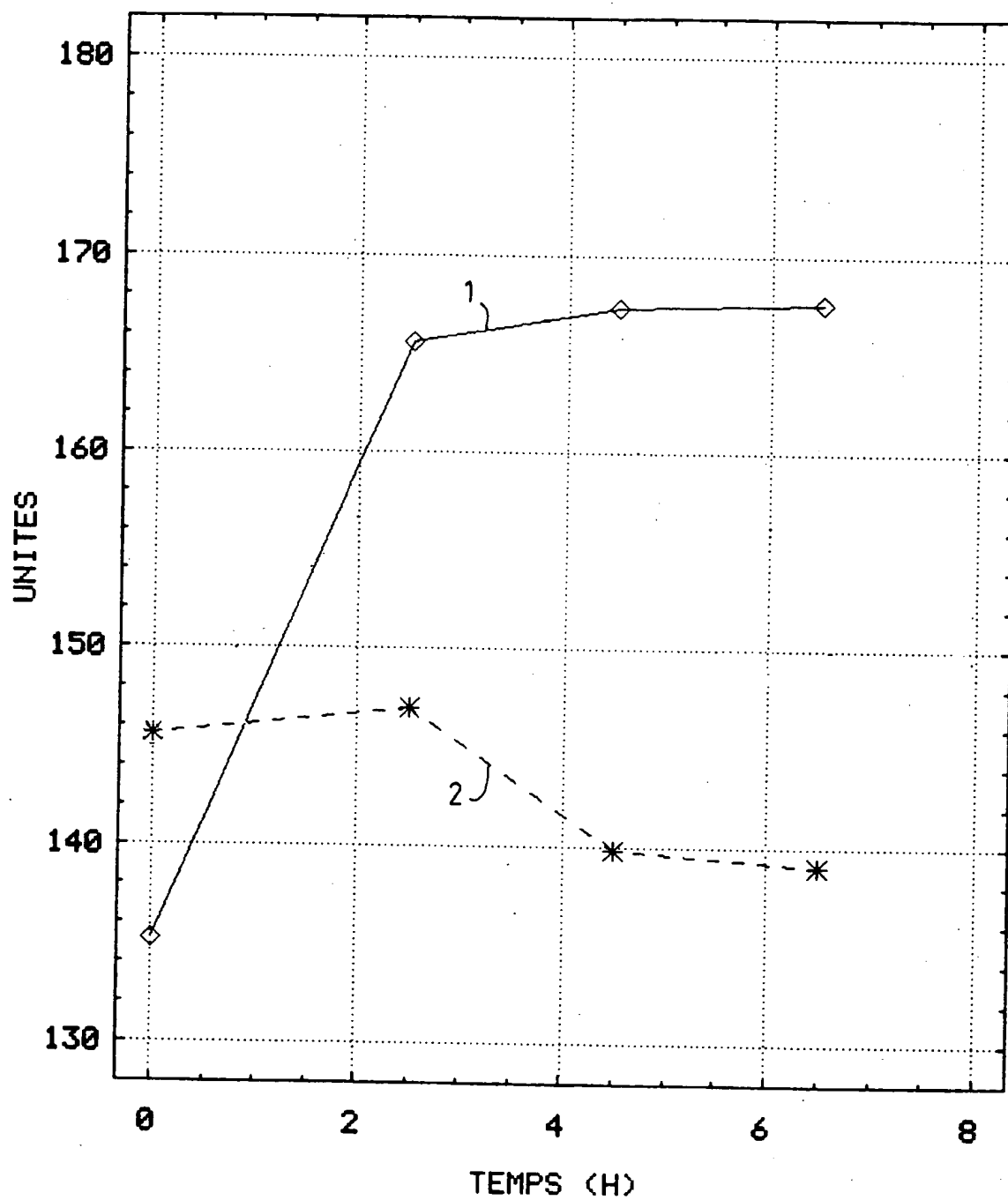
40

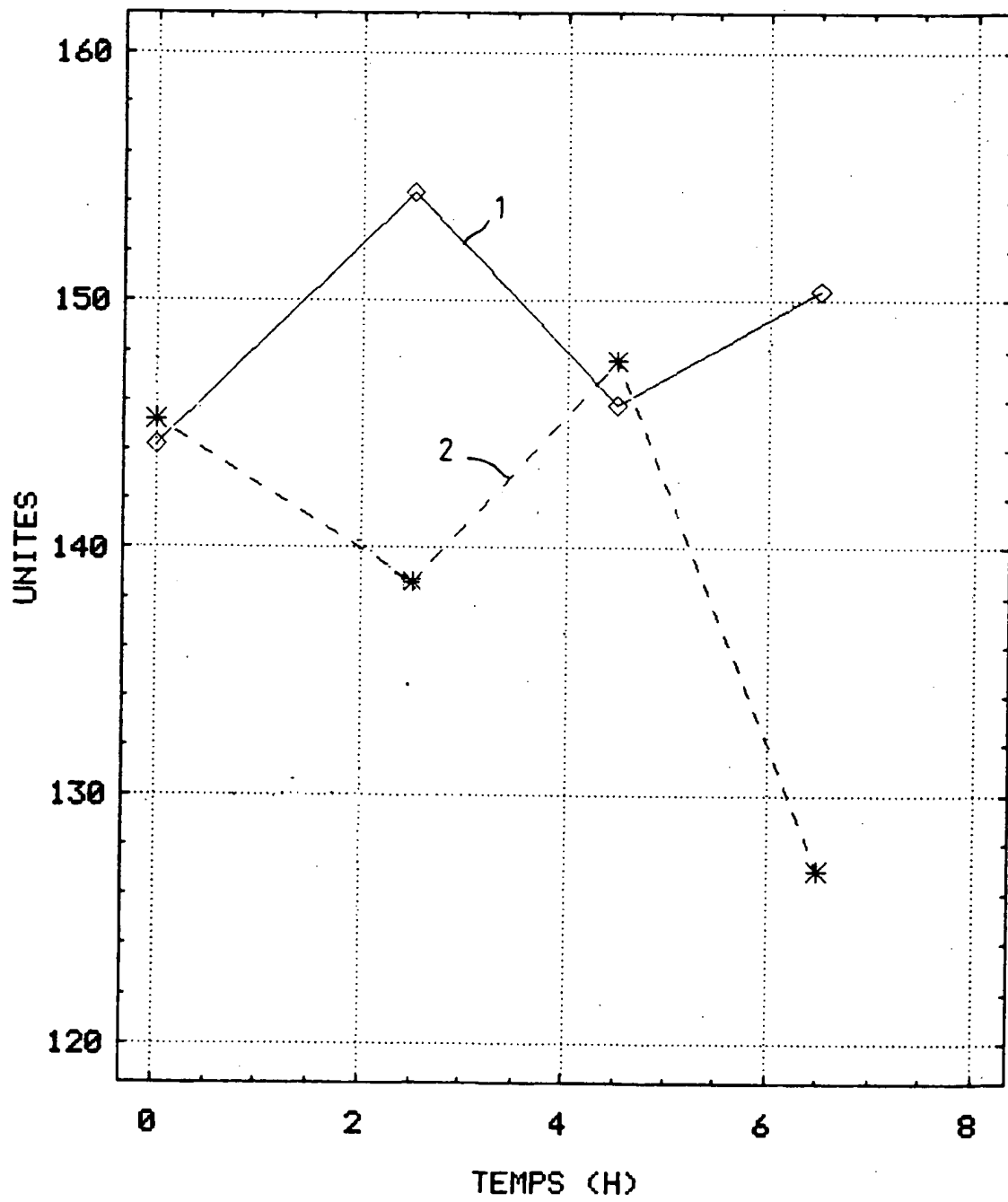
45

50

55

FIG.1

FIG. 2

FIG. 3



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 1958

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
P,X	FR-A-2 692 480 (TECHNICO-FLOR) * page 3, ligne 21 - page 4, ligne 9; revendications 1,5; exemple 5 *	1,4,7	A61K7/48
X	EP-A-0 414 605 (ROUSSEL-UCLAF) * page 3, ligne 4 - ligne 10 * * page 3, ligne 51; revendications 1-3,5 *	1,4-7	
X	EP-A-0 117 613 (PROCTER & GAMBLE) * page 12, ligne 35 - page 14, ligne 31 *	1,4,6,7	
X	EP-A-0 183 322 (PROCTER & GAMBLE) * le document en entier *	1,4-7	
X	EP-A-0 388 275 (PIERRE FABRE COSMETIQUE) * revendications 1,6; exemple 4 *	1,6,7	
X	EP-A-0 281 812 (MILOR SCIENTIFIC LTD) * le document en entier *	1,6,7	
X	FR-A-2 305 172 (LABORATOIRES CASSENNE) * page 1, ligne 1 - page 2, ligne 18; exemple 4 *	1,4-7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
X	EP-A-0 039 857 (HENKEL) * le document en entier *	1,4-7	A61K
X	FR-A-2 405 068 (ARON-BRUNETIERE) * le document en entier *	1,2,7	
X	FR-A-2 648 347 (SEDERMA) * revendications 1,5 *	1,2,7	
A	FR-A-2 287 214 (PROCTER & GAMBLE) * le document en entier *	1,4-7	
-/--			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 17 Novembre 1994	Examinateur Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 (02.92) (P04001)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 1958

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13, no. 491 (C-650) (3839) & JP-A-01 193 207 (NISSHIN OIL MILLS LTD) * abrégé *	1,4-7	
A	Soap, Perfumery & Cosmetics, London, GB, Vol 63, N 12, Decembre 1990, pages 41-45 part 2	1-3,7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 17 Novembre 1994	Examineur Fischer, J.P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 150 01.92 (P04C01)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)